

Principes méthodologiques pour les essais cliniques

Introduction

On va apprendre à évaluer la capacité d'un soin à améliorer l'état d'un patient.

En général c'est le cas quand un nouveau traitement vient de sortir et qu'on veut le **comparer au traitement classique**, de référence, utilisé jusque-là.

Exemple : on découvre qu'un hypocholestérolémiant a une autre indication dans la prévention de l'infarctus du myocarde : il a déjà fait ses preuves en tant qu'hypocholestérolémiant, mais on va le comparer aux autres mdc prévenant l'infarctus du myocarde.

Définition de l'objectif d'un **essai clinique** : **Evaluer**, par l'expérimentation, **une procédure thérapeutique** appliquée en clinique humaine pour une pathologie donnée (son **efficacité**, mais aussi sa **tolérance/toxicité**).

- Et s'il n'existe pas de traitement de référence à comparer au nouveau traitement ?

On utilise alors un **placébo** : un produit **sans principe actif**, mais qui **ressemble en tout point** au médicament évalué. Même sans principe actif, le **patient peut ressentir une amélioration** parce qu'il reçoit un médicament qu'il croit efficace : c'est l'effet placebo



Enjeux d'un essai clinique :

- ❖ Le clinicien doit **savoir critiquer** les essais cliniques, et en **interpréter** les résultats
- ❖ Tout essai thérapeutique est une recherche sur l'être humain, engendrant des **problèmes éthiques**.

Historique : Scorbut et agrumes



Le premier essai clinique, publié en 1748 :

A bord du navire Salisbury, en 1747, des marins sont dénutris depuis plusieurs semaines. Ils présentent certains symptômes : des gencives spongieuses, des saignements gingivaux spontanés, des dents mobiles, un teint anémié, et une faiblesse et irritabilité. Le docteur J. Lind confine 12 marins dans l'infirmerie et **les soumet à 6 traitements différents** (cidre, vitriol...). C'est lorsqu'il leur donne un **mélange oranges/citrons** que les **marins guérissent** en 3 semaines ! En fait, ces marins étaient atteints du **scorbut**, méconnu à l'époque et causé par un **déficit en vitamine C** (que l'on retrouve dans les agrumes). **C'est le début de l'expérimentation.**

Avantages du TAS :

Streptomycine et tuberculose pulmonaire (1948) :

On a constitué **2 groupes de patients** atteints de la tuberculose : certains recevant la streptomycine, d'autre le traitement habituel. On a évalué l'état de santé des patients **sur 6 mois**, sur des radiographies pulmonaires, par des **radiologues qui ne connaissaient pas le traitement** reçu. Le groupe recevant la streptomycine a montré moins d'améliorations des tuberculeux.

→ **Cette histoire marque le début des analyses statistiques** (2 groupes, insu du soignant...) pour vérifier que **la différence n'a pas été le fruit du hasard**.

I – Les impératifs d'un essai clinique

1. La randomisation = tirage au sort = sondage

La randomisation, c'est le **tirage au sort**, pour l'affectation d'un participant au sein de groupes comparés : l'un recevant le **nouveau traitement**, et l'autre recevant le **traitement de référence**.

On peut ajouter à la randomisation un autre impératif qui en découle : un essai clinique doit être **comparatif**, c'est-à-dire qu'il doit **comparer 2 groupes** (donc en général, un groupe de malades qui reçoit le **traitement classique** et un groupe de malades qui reçoit le **nouveau**). **Donc il est aussi juste de dire qu'il y a 3 impératifs à un essai clinique : Comparatif, Randomisé, En Insu.**

Exemple : on fait des essais cliniques sur un nouvel antihypertenseur (médicament pour rétablir une pression artérielle normale). On crée 2 groupes ; 1 recevra le traitement classique (de référence), l'autre recevra le nouveau traitement. Les patients sont répartis dans les deux groupes par tirage au sort.

- La répartition au hasard permet d'obtenir une **distribution similaire** de toutes les **caractéristiques** des sujets, **connues ou non**, sous réserve d'une **grande taille d'échantillon** ($n \geq 300$). Un **petit groupe entraîne certains déséquilibres** : voir technique des blocs et stratification, ci-après.
- Chaque patient a la **même probabilité de recevoir l'un des deux traitements** comparés, d'où une **prévention des biais de confusion**.
- Il permet d'utiliser correctement les **tests d'hypothèses**, puisque H_0 présuppose que la **seule différence** entre les groupes comparés est le **traitement**.

Différents types de tirage au sort (=sondages) :

- Technique des blocs :

Elle permet **d'égaliser le nombre de patients dans chaque groupe**, si on a un tirage au sort **simple** et un **petit effectif**.

En effet, si l'on fait un tirage au sort simple pour chaque patient qui se présente « A » ou « B », si l'effectif est petit on a très peu de chances de se retrouver avec pile le même nombre de patients dans les groupes A et B.

On inclue les patients par « **blocs** », **tirés au sort**, dont la taille est **fixée à 4**. Les blocs forment tous l'une des séquences suivantes : AABB, BBAA, ABAB, BABA, ABBA, BAAB.

Exemple : on a tiré au sort un bloc BBAA. Les 4 prochains patients qui seront inclus dans l'étude seront respectivement dans les groupes B, B, A, A.

- **Stratification :**

Elle permet **d'éviter des déséquilibres de facteurs pronostique** entre les groupes de **faible effectif** quand on a un tirage au sort **simple**.

En effet, si l'on fait un tirage au sort simple pour un petit effectif, sur le même principe que pour la technique des blocs, on a très peu de chances de se retrouver avec pile le même nombre de chaque facteur pronostique dans les groupes A et B.

On constitue donc des **strates** (= sous-groupes de la population étudiée), correspondant aux **différentes caractéristiques** susceptibles d'influencer la maladie.

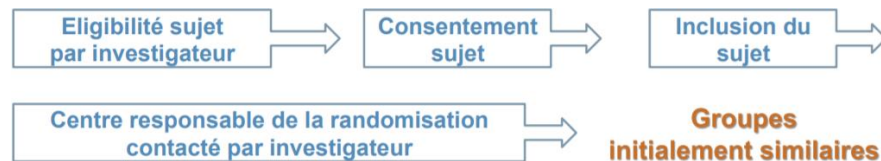
Exemple : strates de différentes classes d'âge, strates de différents CHU (étude multicentrique)...

Pour un même centre

Stade avancé de la maladie		Stade modéré de la maladie	
1	A	1	B
2	A	2	B
3	B	3	A
4	B	4	A
5	A	5	B
6	B	6	A
7	A	7	B
8	B	8	A

/!\ Il est possible de **stratifier plusieurs fois** : on crée des strates « CHU » par exemple, puis **au sein de ces strates « CHU », on crée d'autres strates « Hommes/Femmes »**. C'est ce qu'on appelle le **sondage à plusieurs degrés**.
Remarque : dans un essai **multicentrique**, le CHU est **toujours** une variable de stratification.

- **Procédure centralisée de stratification :**



La liste de randomisation est détenue dans un **centre indépendant des investigateurs** (= médecins chargés d'inclure les sujets).

Le TAS implique que chaque patient ait de base la **même probabilité** de recevoir l'un des deux traitements comparés. On **ne peut pas** inclure un patient directement dans un des deux groupes, il doit **obligatoirement passer par le tirage au sort** !

2. L'insu (=à l'aveugle)

"En **insu**" se dit aussi "à l'**aveugle**", à savoir qu'on **ne distingue pas** le traitement **classique** du **nouveau** traitement et on n'a **pas conscience** duquel est attribué à chaque patient.

Avantages de l'insu

Il évite la **subjectivité** : il **empêche** les **changements de comportement** du patient, et notamment une **baisse de l'observance** (= le fait de toujours bien prendre son traitement aux heures qu'il faut).

Ça marche aussi pour le soignant, qui peut avoir ses propres convictions l'empêchant d'être parfaitement objectif quand il prend en charge un patient (jugement des effets du traitement, recueil des effets indésirables...). **On prévient ainsi les biais de mesure du critère de jugement.**

Exemple : si un patient a par exemple conscience de recevoir le nouveau traitement et qu'il se méfie de l'innovation, il va peut-être se convaincre que son traitement marche moins bien, qu'il aurait mieux guéri avec le traitement classique, et ça va baisser son efficacité (=effet placebo / nocebo).

On parle ainsi de :

- **simple insu** quand le traitement est **inconnu du patient** mais connu du soignant ;
- **double insu** quand le traitement n'est connu ni du **patient** ni du **soignant** ;

- on peut même parler de **triple insu** si le **statisticien** non plus ne connaît pas le traitement reçu par chaque patient ;
- **essai ouvert** s'il n'y a **pas d'insu** (à éviter +++).

Evidemment, l'insu implique que la **forme galénique** des médicaments comparés soit **identique**. Pour préserver l'insu quand on a 2 formes galéniques différentes, on peut :

- **Donner à tous les patients les 2 formes galéniques**, où l'une contiendrait le véritable traitement et l'autre seulement son placebo. Par exemple, un groupe qui aurait le véritable sirop et le placebo du cachet, et un autre qui aurait le véritable cachet et le placebo du sirop. **L'inconvénient**, c'est que ça fait 2 fois plus de médicaments à prendre, et **multiplie le nombre de prises...**
- Sinon, quand l'insu est **impossible** (traitements non médicamenteux, actions de santé de type chirurgie ou chimiothérapie), on peut faire appel à un **expert non impliqué dans l'essai**, qui lui, fera des mesures en insu.

3. Récap des intérêts du TAS et de l'insu

- Le tirage au sort donne des groupes **COMPARABLES A JO**, en répartissant équitablement les facteurs qui pourraient influencer la réussite ou l'échec du traitement. **Il prévient des biais de confusion.**
- L'insu permet de **MAINTENIR LA COMPARABILITE** des groupes au cours de l'essai, puisqu'il permet de ne pas engendrer de biais par l'opinion que pourrait avoir le patient, le soignant ou le statisticien sur le traitement reçu. **Il prévient des biais de mesure du critère de jugement.**

II- Méthodologie

1. Plans expérimentaux

Il s'agit de différentes façons de mener l'essai clinique.

En groupes parallèles : c'est la méthode la plus classique ; on crée **2 groupes** de patients, **chacun reçoit l'un des deux traitements** pendant une période, puis on regarde dans quel groupe on a le meilleur taux de réussite.



Exemple : entre 1970 et 1980, on a suivi des malades ayant une obstruction de la carotide interne ; un groupe a subi une chirurgie préventive des AVC, l'autre ne l'a pas subi. 10 ans plus tard, le groupe « chirurgie » présentait une augmentation de la mortalité immédiate : on en conclut que cette chirurgie ne présente aucun bénéfice à long terme.

Comparaison intra-individuelle :

On peut, sur une **même personne**, faire 2 traitements (chacun sur la moitié de la bouche). C'est bien une comparaison intra-individuelle : les deux traitements sont évalués sur un même individu, qui est **son propre témoin**. C'est le design en **split-mouth** (la prof est dentiste, elle aime bien cet exemple+++ !).



L'exemple le plus utilisé est l'essai en **groupes croisés**. Ici, chaque patient est son propre témoin et reçoit **successivement les deux traitements**. L'ordre d'administration est déterminé par **tirage au sort**.



La fenêtre thérapeutique est une période d'attente égale à la demi-vie du traitement afin d'éliminer l'effet du premier traitement avant d'administrer le deuxième.

Les essais en groupes croisés présentent des avantages et inconvénients :

- Ils nécessitent **moins d'effectif** que les groupes **parallèles**
- Ils **évitent la variabilité inter-individuelle** (= le fait que chacun ait un métabolisme différent et une façon différente de réagir à un traitement ; ici, c'est la même personne qui reçoit les 2 traitements étudiés)
- Mais ils ne **peuvent pas toujours être mise en place** : par exemple il faut qu'on ait une **maladie stable dans le temps**, qui n'évolue pas pendant suffisamment longtemps pour qu'on ait le temps de tester les 2 traitements sur un même stade de la maladie.

Exemple : si on a une maladie qui guérit rapidement par exemple, le temps qu'on passe du 1er au 2e traitement, ça aura commencé à s'améliorer, et le 2e traitement paraîtra beaucoup plus efficace que le premier.

2. Objectif principal et critère de jugement

L'essai répond à un **objectif principal**, qui est une **question de recherche**, simple et spécifique : elle expose les 2 **traitements** comparés, la **population** de l'étude, et le **critère de jugement principal**.

Ce critère découle de la question de recherche, il est choisi en fonction d'elle comme étant le plus pertinent possible pour y répondre, et **il est unique** ++.

Exemple : on étudie une nouvelle chimiothérapie (traitement) pour les patients atteints d'un cancer du poumon (population).

- Critère de jugement principal : **augmentation** (ou pas) **de la survie** des patients.
- Question de recherche : "La chimiothérapie A est-elle **plus efficace** que la chimiothérapie B pour améliorer la survie dans les cancers du poumon à un stade avancé ?".

Il peut aussi y avoir des critères de jugement **secondaires** éventuels (mais on considère quand même que le critère de jugement principal est unique !).

Formulation d'un critère de jugement, il faut définir :

- Le **diagnostic**/les **complications** qui le composent ;
- Les **modalités** pratiques du diagnostic ;
- Eventuellement la **durée de suivi** au bout de laquelle on le mesure.

Propriété d'un critère de jugement :

- **Pertinence clinique** : sa mesure doit avoir une réelle importance pour la santé du malade ou sa prise en charge thérapeutique.
- **Fiabilité** : il doit être toujours **évalué de la même façon**, quels que soient les investigateurs et conditions de mesure.

Maîtrise des biais d'information :

- **Calibration des investigateurs** : standardiser les conditions et procédés de mesure (reproductibilité inter ou intra-examineur)
- **Mesure en double aveugle si possible** : mesurer sans connaître le groupe de traitement, donc de la même façon dans les deux groupes.

3. Population et critères d'inclusion

Population cible : celle **qu'on vise**, à qui on souhaite proposer le nouveau traitement, et qu'on cherche à **approcher au maximum**.

Population source : celle **dont on dispose**, dans laquelle **on prélèvera un échantillon** qu'on voudra le plus fidèle possible à la population cible.

L'échantillon est **pioché** dans la population **source** et doit **s'approcher** le plus possible de la population **cible**.

Exemple : On évalue un traitement hormonal à prendre à la ménopause.

- La population cible est l'ensemble des femmes ménopausées
- La population source est l'ensemble des femmes ménopausées vues en consultation par les gynécologues qui participent à l'essai clinique. Et c'est parmi celles-ci qu'on constituera l'échantillon.

Pour passer de population source à échantillon représentatif de la population cible, certains **critères d'éligibilité** permettent de définir la population sur laquelle on va réaliser l'essai :

- ✓ Les critères **d'inclusion (positifs, qui décrivent la population cible)** ;
- ✓ Les critères **de non-inclusion (négatifs, limitant l'inclusion de certains patients)** ;
- ✓ Les critères **d'exclusion (négatifs, impliquant l'exclusion du patient)**.

Exemple : on évalue un antidiabétique, qui redescend la glycémie. Un critère d'inclusion est le fait d'être diabétique. Un critère de non-inclusion est celui d'avoir, malgré son diabète, une glycémie très proche de la normale.

/!\ Un critère de non-inclusion peut parfois être un critère d'exclusion !

- Une fois qu'on a eu des résultats dans l'**échantillon**, on peut **déduire** des conclusions dans la population **source** : c'est **l'inférence** statistique.
- Si l'échantillon est **représentatif**, on appliquera les résultats inférés à la pop. source, **à toute la pop. cible** : c'est **l'extrapolation**.

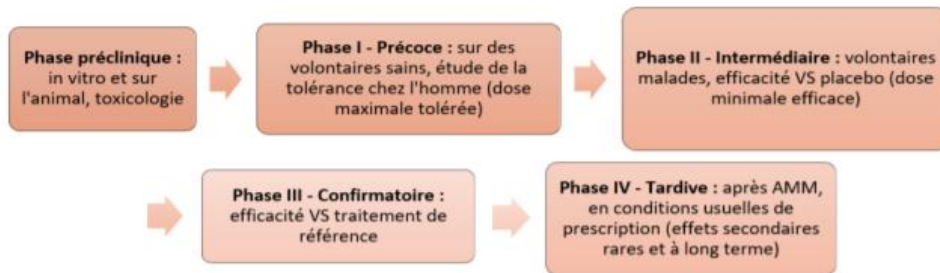
4. Stratégie de développement en plusieurs phases

	PHASE :	PROCÉDÉ :
Evaluation de la SÉCURITÉ D'EMPLOI	Préclinique	Expérimentation in vitro et sur l'animal : <ul style="list-style-type: none"> ○ Toxicologie ○ Conditions d'efficacité (pharmacocinétique, pharmacodynamique)
	I - Précoce	Etude de la tolérance chez l'homme , sur des volontaires sains (il y a une erreur dans le diapo) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Mécanisme de traitement ○ Tolérance en fonction de la dose : recherche de la dose maximale tolérée
Evaluation de l' EFFICACITÉ	II - Intermédiaire	Etude de l' efficacité + de la sécurité d'emploi à court terme + définition des modalités d'administration sur un nombre limité de sujets malades : <ul style="list-style-type: none"> ○ Choix de la dose minimale efficace ○ Choix de la posologie ○ Etude de la pharmacocinétique humaine ○ Première estimation de l'efficacité (versus placebo) ○ Etude de la tolérance (effets fréquents)
	III - Confirmatoire	Etude de l' efficacité (versus traitement de référence) . Définition précise et standardisée des trtts comparés : <ul style="list-style-type: none"> ○ Nom de la molécule ○ Durée du traitement ○ Mode d'administration, posologie, horaires de prise ○ Mode de conservation + de la tolérance sur un plus grand nombre de sujets malades , à long terme, dans les indications invoquées
	IV - Tardive	Etude dans les conditions usuelles de prescription , après Autorisation de Mise sur le Marché : <ul style="list-style-type: none"> ○ Effets secondaires/complications rares survenant à long terme ○ Etude des déterminants de l'échec du traitement en conditions réelles

L'évaluation d'un nouveau médicament doit s'inscrire dans une stratégie de développement en **plusieurs phases** (les **essais cliniques** tels qu'ils sont décrits dans cette leçon correspondent principalement à la **phase III**).

Le médicament est administré chez **l'homme** lors des phases **I, II, III et IV** – donc **en dehors** de la phase **préclinique**.

RECAP :



Apprenez surtout ce récap, il contient l'essentiel de ce qui peut tomber.

5. Choix du nombre de sujets

Le **nombre de sujets** nécessaire est déterminé **à l'avance**, car en cas d'effectif insuffisant dans les groupes comparés, il sera difficile de conclure (du fait du hasard de l'échantillonnage), et de mettre en évidence ou non une différence minimale cliniquement intéressante. Il faut prendre en compte :

- ✚ le **risque de 1^{ère} espèce α** : risque de **rejeter H_0** et conclure à un lien à tort (en général $\alpha=5\%$)
- ✚ le **risque de 2^{ème} espèce β** : risque de **rejeter H_1** et conclure à une absence de lien à tort (en général $\beta=20\%$)

SI LE RISQUE α OU LE RISQUE β AUGMENTE, LE NB DE SUJETS DIMINUE.

- ✚ la formulation statistique **uni ou bilatérale**

- ✚ la **variabilité du critère σ** : si on a un **critère qui est très stable** (donc σ peu élevé), on aura une très bonne idée des résultats précis à obtenir pour conclure notre essai, et on aura besoin de **moins de sujets** pour y parvenir. **Plus le critère peut varier à la mesure, et plus on aura besoin de sujets pour confirmer nos déductions.**

SI LA VARIABILITE AUGMENTE, LE NB DE SUJETS AUGMENTE.

- ✚ la **différence minimale cliniquement pertinente δ** : c'est la différence que l'on attend entre les deux groupes, par exemple le groupe qui reçoit le traitement classique et celui qui reçoit le nouveau traitement. **Plus la différence est grande, et moins il faudra de sujets.**

SI LA DIFFERENCE ATTENDUE AUGMENTE, LE NB DE SUJETS DIMINUE.

Formule du nombre de sujets :

$$n = \frac{2\sigma^2}{\delta^2} (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2$$

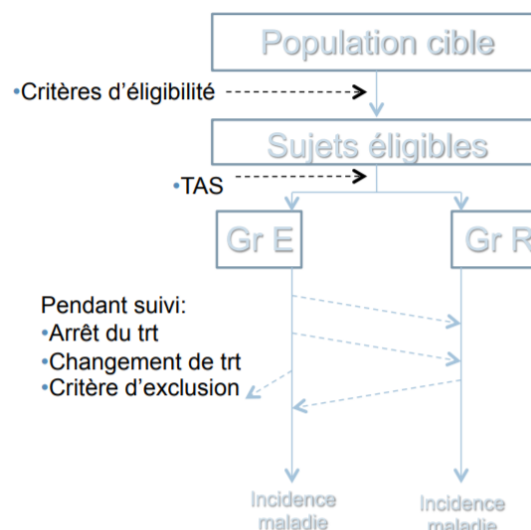
α est le risque de 1^{ère} espèce et β est le risque de 2^{ème} espèce : si ils augmentent, le nombre de sujets diminue
 σ^2 est la variance, soit la variabilité du critère de jugement : si il augmente, le nombre de sujets augmente
 δ est la différence minimale cliniquement pertinente : si elle augmente, le nombre de sujets diminue

Attention cette formule n'est pas à apprendre par cœur !

III-Analyse des résultats

1. Calculs avec les perdus de vue

Les **perdus de vue** constituent les patients concernés par un **abandon** en cours de suivi, ou par une **absence** à certaines visites de suivi. Ces perdus de vue, ainsi que les déviations, ont des conséquences importantes sur l'interprétation des résultats de l'essai.



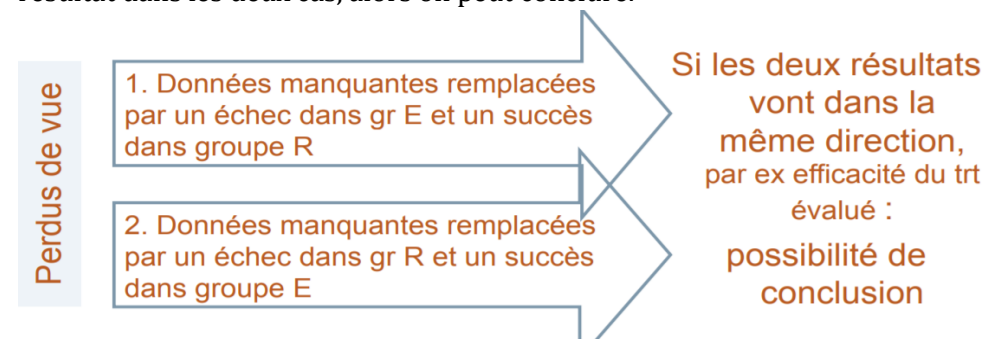
- ❖ Si on a **autant de perdus de vue** dans les 2 groupes, on aura une **diminution du nombre de sujets**, et donc une **perte de puissance** de l'essai. Mais on pourra **toujours comparer** les 2 groupes (juste **pas forcément extrapoler** les résultats, si on passe sous la barre du nombre de sujets nécessaires).
- ❖ Si on a des **nombre d'abandons différents** dans les 2 groupes, ça va déséquilibrer l'essai et éventuellement faire **sous ou surestimer** l'effet du traitement évalué. On crée un **biais de sélection différentielle** (= les patients sont « sélectionnés » suivant leur assiduité durant l'essai, seuls les plus rigoureux et observants sont pris en compte).

Méthode pour prendre en compte un nombre différent de perdus de vue dans les 2 groupes :

On considère que nos patients étaient dans 2 groupes, et que le critère de jugement principal est dichotomique (= il n'a que 2 modalités, on y répond par oui ou par non / réussite ou échec)

- ❖ On remplace toutes les données manquantes du groupe E par des échecs, et toutes celles du groupe R par des réussites.
- ❖ Puis, on inverse : on remplace les perdus de vue du groupe E par des réussites, et les perdus de vue du groupe R par des échecs.

Si les deux résultats vont dans la même direction, que l'on trouve le même résultat dans les deux cas, alors on peut conclure.



2. Analyse du critère de jugement

Quelle analyse choisir : Per protocol ou En intention de traiter ?

L'analyse per protocole va **exclure** tous les patients **non-observants**, les **perdus de vue** et même les **modifications de posologie**.

- ❖ Ça donne un résultat très **théorique**, reflétant l'**efficacité réelle** (≠ pratique courante) du traitement sur les patients qui le tolèrent et le prennent correctement. Mais **en pratique** on a toujours des **non-observants** et perdus de vue, et ça **supprime la comparabilité initiale** des groupes assurée par la randomisation, donc ce n'est pas ce qu'on utilise en priorité. **On introduit un biais d'attrition.**

L'analyse en intention de traiter, elle, vise à **maintenir** cette **comparabilité initiale**. On **n'exclut aucun participant**, on les inclut quoi qu'il arrive dans les résultats.

- ❖ Ça donne une approche des résultats en **pratique courante** (≠ efficacité réelle), ceux qu'on va voir dans la population à la commercialisation du médicament.

Rappel sur le risque relatif :

- C'est le **rapport** entre les **proportions d'évènements** entre 2 groupes, qui **n'ont pas la même exposition à un facteur**.
- Il doit être accompagné de son **intervalle de confiance** ; si cet intervalle **contient 1**, on considère que le RR est **non significatif**. En revanche, si les deux valeurs sont **au-dessus de 1**, le facteur entraîne un **risque plus fort** de développer la maladie/l'évènement. Si au contraire, les deux valeurs sont **au-dessous de 1**, le facteur est **protecteur**.

$$RR = \frac{\text{incidence de la maladie chez les exposés}}{\text{incidence de la maladie chez les non - exposés}}$$

Il faut prendre du recul par rapport au critère de jugement.

3. Aspects éthiques et réglementaires

Conduite d'un essai clinique :

La réussite d'un essai repose sur la minutie et l'attention portée au moindre détail.

Il y a 3 acteurs dans la recherche :

- **Le promoteur** : responsable du **financement** et de la **surveillance** de l'essai
- **Les investigateurs**, dirigeant et **surveillant la réalisation** de la recherche sur un lieu (on parle d'un investigateur principal s'il n'y a qu'un lieu, ou d'investigateur coordonnateur si l'essai est multicentrique)
- **Le statisticien**, responsable de la **préparation scientifique** et de la **coordination** du déroulement.

Il faut aussi contrôler et surveiller :

- La qualité et la cohérence des **informations** recueillies
- Le **déroulement** de l'essai
- Si possible, par un comité indépendant de surveillance.

Principes à respecter :

Respect de la personne humaine :

- Informer les sujets éligibles
- S'assurer qu'ils ont bien compris
- S'abstenir de toute pression, respecter leur volonté

Ne pas nuire aux malades = principe de BIENFAISANCE :

- Le rapport bénéfice/risque doit être en faveur du participant

Principe de justice :

- Volontariat des participants
- Ne pas exploiter des personnes vulnérables (enfants, handicapés mentaux, femmes enceintes) au profit de la recherche

Principe du respect de la dignité des sciences, et de ses exigences méthodologiques :

- **Hypothèse** de recherche clairement énoncée
- **Schéma d'étude** adéquat
- **Nombre de sujets** calculé a priori
- **Résultats** non falsifiés et toujours publiés

**Ethique et obligations légales ; il faut :**

- Respecter la loi **Huriet-Sérusclat** et la **Loi de santé publique**
- Des **avis favorables** de la **CNIL** (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) et du **CPP** (Comité de Protection des Personnes)
- Une **autorisation** de l'**ANSM** (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)
- Adopter des **règles de consentement** et de participation des personnes **vulnérables**
- Prendre des précautions pour sauvegarder la **confidentialité** et le **secret médical**, y compris dans le cadre de l'informatique.

C'est fini pour cette fiche ! Sachez que la partie 3. Aspects éthiques et réglementaires a très peu de chances de tomber, vous reverrez tout ça en détail au S2 en SSH (#santépub)

Place aux dédis !

Bien sur des gros bisous à mes vieilles les best <3

Cœur sur le KL ♠♥♣♦

Bisous à Diegz et Quentin actuellement en face de moi + à leurs potes du colearning

Dédi à Arthuros, Ines et LN(A)

Plein d'<3 à ma mif de P1 et ma nouvelle mif de P2 (<3 Marine et Clara)

Love à mes fillotes de cette année, vous gérez de fou
#lisaclaracamiliaaudreyluciethimai+slalomeladaronne

Keur à tout le tutorat je vous aime bande de fous

Dédi à Lupi le s pour avoir fait ce cours

DEDI FINALE A MES COTUTS D'AMOUR QUE J'AIME PLUS QUE TOUT <3

